



Szanowni Państwo,

Chcielibyśmy zaprosić do zapoznania się z kolejnym wydaniem Newslettera POLCRO.

USTAWA O BADANIACH KLINICZNYCH

Nieśmiertelna filozoficzna zasada - tak chętnie adaptowana w środowiskach korporacyjnych - według której jedyną kwestią niezmienną pozostają ciągłe zmiany doczekała się przeniesienia na krajowy szczebel legislacyjny. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego 536/2014 obowiązuje w polskim porządku prawnym bezpośrednio, nie mniej jednak wymagało uregulowania pewnych kluczowych obszarów na poziomie krajowym. Ustawa o badaniach klinicznych rodziła się w sposób niełatwy, ale kompromis środowiska zgodnego w kwestiach, które wymagały bezwzględnego zaopiekowania legislacyjnego poskutkowało projektem, który w ogólnym rozrachunku można uznać za udany.

Kilka spraw mogących w bardzo istotny sposób przysłużyć się konkurencyjności i bezpieczeństwu badań klinicznych prowadzonych w Polsce zostało jednak całkowicie pominiętych pomimo jednogłośnie apeli POLCRO, Infarmy oraz stowarzyszenia GCP.PL - trudno się zatem całkowicie nie wyzbyć poczucia straconej szansy. Ustawa zdecydowanie nie kroczyła skróconą ścieżką, nawet na szczeblu parlamentarnym. Jedynie wąska grupa największych optymistów spodziewać się mogła innego scenariusza; pętle posiedzeń sejmowej i senackiej komisji zdrowia były do przewidzenia, zwłaszcza, że - jak można śmiało założyć - mieliśmy do czynienia z największą i najważniejszą zmianą legislacyjną w branży. Największą do tej pory, a być może i w dającym się jakkolwiek przewidzieć horyzoncie czasowym.

Świadczenia kompensacyjne – alternatywna ścieżka dochodzenia odszkodowania

Niewielu aspektom pozostawionym do uregulowania na szczeblu krajowym towarzyszyły dyskusje gorętsze od tych związanych z przyjętym modelem ochrony prawnej uczestników badań klinicznych w przypadku wystąpienia szkód powstałych w związku z ich udziałem w badaniu. Już od ponad dekady nie milkną głosy, wedle których przyjęty model oparty na zasadzie winy, powodujący, że ciężar dowodu leży po stronie uczestnika badania, stwarza zbyt duże trudności u osoby poszkodowanej w dochodzeniu odszkodowania. Jednocześnie, odwrócenie modelu odpowiedzialności poprzez oparcie go na zasadzie ryzyka rodziło uzasadnione obawy związane ze znaczącym wzrostem kosztów zakupu polis ubezpieczeniowych, a przez to zmniejszenia konkurencyjności kosztowej prowadzenia badań w kraju. Wśród zespołów eksperckich pojawiały się propozycje modeli hybrydowych (na przykład OC Sponsora na zasadzie ryzyka z ewentualnymi przesłankami wyłączającymi wraz z OC Badacza na zasadzie winy), ale w nowej ustawie znajdziemy rozwiązanie, które ma szansę być rzeczywiście najlepszym ze wszystkich proponowanych.



Prócz mechanizmów dotychczas stosowanych (status quo w obrębie ubezpieczenia Badacza i Sponsora utrzymał się w zasadzie całkowicie z drobną modyfikacją w zakresie sum gwarancyjnych), **przed uczestnikiem badania otwiera się znacznie szybsza i dużo prostsza ścieżka dochodzenia rekompensaty za poniesione w badaniu szkody – powołana bowiem została instytucja Funduszu Kompensacyjnego Badań Klinicznych**. Model przywodzi nieco na myśl funkcjonowanie komisji do spraw orzekania o zdarzeniach medycznych. Uczestnik badania klinicznego może wystąpić do Rzecznika Praw Pacjenta (dysponenta Funduszu) o świadczenie kompensacyjne wykazując jedynie szkodę powstałą w związku z badaniem – bez konieczności dowodzenia winy. W takiej sytuacji i na tym etapie uczestnik badania rezygnuje z dochodzenia odszkodowania na drodze sądowej; dołącza do wniosku oświadczenie, że w sprawie objętej wnioskiem nie toczy się lub nie zostało prawomocnie zakończone postępowanie cywilne w sprawie o odszkodowanie lub zadośćuczynienie. Jeżeli natomiast uczestnik badania nie będzie usatysfakcjonowany wysokością przyznanego świadczenia kompensacyjnego, będzie mógł dochodzić odszkodowania na drodze sądowej. W przypadku realizacji scenariusza pomyślnego, a więc w razie uzyskania przez wnioskodawcę odszkodowania w postępowaniu, które toczyło się po otrzymaniu świadczenia - co bardzo istotne - powstanie konieczność zwrotu takiego świadczenia. Fundusz kompensacyjny wydaje się być trybem błyskawicznym; decyzja zapadać ma w przeciągu 3 miesięcy od otrzymania kompletnego wniosku. Jednocześnie, co wydaje się być warunkiem najczęściej niezauważanym; z związku z przyjętym modelem finansowania, w którym głównym przychodem Funduszu będą wpłaty Sponsorów badań dokonywane w trakcie złożenia inicjalnego – prawo do wnioskowania o świadczenie kompensacyjne zyskają wyłącznie uczestnicy badań klinicznych rozpoczętych po dniu wejścia w życie ustawy. Przepisy są w tej materii jasne i nie otwierają możliwości ujęcia badań składanych zarówno w „starym” trybie (nawet po ich tranzycji do CTIS), jak i „nowym” – ale przed wejściem w życie ustawy.

Gratyfikacje dla uczestników badań – szersze możliwości

Równie istotną zmianą jest modyfikacja paradygmatu możliwości wynagradzania pacjentów za udział w badaniu klinicznym. Całkowity brak uregulowania tego zagadnienia w ustawie jest uzasadniony; rozporządzenie opisuje tę kwestię w sposób nie budzący większych wątpliwości. O ile wciąż bezwzględnie nadrzędna pozostaje kwestia niezachwianej dobrowolności wyrażenia świadomej zgody (art. 28 rozporządzenia w sposób wyraźny mówi o zakazie wywierania na pacjenta niepożądanego wpływu, w tym o charakterze finansowym, w celu skłonienia do udziału w badaniu klinicznym), o tyle sam zakaz gratyfikacji funkcjonuje jedynie w odniesieniu do trzech grup – kobiet ciężarnych lub karmiących piersią, uczestników małoletnich oraz osób, za których oświadczenie o wyrażeniu zgody na udział w badaniu składa osoba trzecia. Należy zatem rozumieć, że pozostali **uczestnicy wszystkich faz badań, w tym chorzy, będą mogli otrzymywać gratyfikację, ale pamiętać należy, że jej wysokość i tryb przyznawania w całości zależą będzie od decyzji Sponsora oraz podlegać „miękkiej” co do zasady**



ocenie etycznej. Wykładnię taką wspiera również dokument *Compensation for Trial* udostępniony przez Europejską Agencję Leków *Participants* (najnowsza wersja V4 opublikowana została w marcu 2023 roku), który - co ciekawe - podpowiada również mechanizm uzależnienia wypłat gratyfikacji od osiągnięcia określonych punktów badania. Warunkiem może być zatem ukończenie konkretnego jego etapu (np. do momentu *interim analysis*) lub uczestniczenie w nim do jego zakończenia, co może przysłużyć się zmniejszeniu liczby pacjentów *lost to follow up*. Sponsorzy mogą zatem zastosować znany z rozliczeń CRO-Sponsor mechanizm „milestone’ów”, chociaż na ten moment, nie słyszy się o popularności wdrażania takich rozwiązań. Prawdopodobnym wydaje się scenariusz, w którym – mimo wyraźnie uchylonych drzwi – nie zauważymy istotnych zmian w operacyjnych decyzjach Sponsorów. Próba poszukiwania poziomu korzyści finansowych, który zostanie zakwalifikowany jako niemający istotnego wpływu na decyzję o wzięciu udziału w badaniu jest decyzją biznesowo odważną, która z automatu wpisuje w siebie duże ryzyko niepowodzenia. Pomijając raczej oczywiste różnice między zaangażowanymi krajami, dość naturalna z punktu widzenia oceny etycznej wydaje się być konieczność regionalizacji propozycji nawet w obrębie Polski; nietrudno wyobrazić sobie bowiem scenariusz, w którym propozycja gratyfikacji pomijalna z punktu widzenia mieszkańca dużego miasta wojewódzkiego stanie się komponentą całkowicie burzącą pryncypialną zasadę dobrowolności zgody w odniesieniu do mieszkańca innych rejonów kraju. Wątpliwości tego rodzaju nie tyczą się jednak w tym samym stopniu badań biodostępności i biorównoważności.

Uelastycznienie rozwiązań zyskało uznanie Ośrodków, które upatrują w nich szansy na zwiększoną rekrutację, ale pole do wielu pytań otwiera ewentualna klasyfikacja podatkowa gratyfikacji finansowej jako przychodu podlegającego opodatkowaniu i związany z tym obowiązek rozliczeń. Wielce nieprawdopodobnym scenariuszem jest ten, w którym instytucje (również publiczne) pójdą śladem wyspecjalizowanych ośrodków wczesnych faz i przejmą ten obowiązek na siebie.

BYŁO Ustawa prawo farmaceutyczne	JEST Rozporządzenie 536/2014
<p>Art. 37e. [Zakaz stosowania zachęt i gratyfikacji finansowych]</p> <p>W badaniach klinicznych, z wyjątkiem badań klinicznych z udziałem pełnoletnich, którzy mogą wyrazić samodzielnie świadomą zgodę, i zdrowych uczestników badania klinicznego, nie mogą być stosowane żadne zachęty ani gratyfikacje finansowe, z wyjątkiem rekompensaty poniesionych kosztów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zakaz stosowania gratyfikacji/zachęt z wyjątkiem rekompensaty za poniesione koszty i utratę zarobków TYLKO w odniesieniu do trzech grup: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kobiety ciężarne lub karmiące piersią ○ Małoletni ○ Uczestnicy niezdolni do wyrażenia zgody ○ Zasada ogólna, Art. 28 <p><i>h. na uczestników nie jest wywierany niepożądany wpływ, w tym wpływ o charakterze finansowym, w celu skłonienia ich do udziału w badaniu klinicznym.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dodatkowe dokumenty EMA: Q&A + template "Compensation for Trial Participants"

Na digitalizację badań przyjdzie nam jeszcze poczekać

Prace nad nową ustawą były doskonałą okazją, by uporządkować wszelkie aspekty, które od dawna takich zmian wymagały. Niestety, już na etapie konsultacji publicznych dwie kwestie kluczowe dla sprawności operacyjnej trwających badań zostały odrzucone. **W ustawie nie znalazło się miejsce na uregulowanie kwestii pozyskiwania zgód pacjenta w formie elektronicznej oraz zdalnego dostępu do dokumentacji źródłowej, przez co pełny zdalny monitoring (obejmujący SDV) jest wciąż w zasadzie niemożliwy.** Doświadczenia pandemiczne skutkujące obiecującymi wytycznymi Urzędu Rejestracji wydawały się być katalizatorem pożądaných zmian, które nie tylko przysłużyłyby się wzmocnieniu konkurencyjności prowadzenia badań w kraju (niższe koszty monitoringu), ale i wzmocniły bezpieczeństwo pacjentów oraz integralność generowanych danych. Promowanie rozwiązań cyfrowych wpisuje się bowiem i w pełni wspiera nowoczesne formy prowadzenia monitoringu, wyraźnie odchodzącego od klasycznych form cyklicznych, opartego w jeszcze większym stopniu na analizie ciągłej i dynamicznym dostosowywaniu potrzeb do warunków badaniowych, wykorzystując przy tym pełnię możliwości rozwiązań elektronicznych. Dojrzałe metody silnie bazujące na doświadczeniach kadry działów klinicznych i oparte na rozwiązaniach wykorzystujących szeroką analizę ryzyk mogą być w



Polsce wprowadzane w sposób nieco fasadowy i z przykrością trzeba stwierdzić, że jakkolwiek horyzont nie zapowiada stworzenia odpowiednich warunków formalno-prawnych, by ten stan rzeczy zmienić.

Ustawodawca nie zechciał pochylić się wystarczająco nad kwestią niesłownych zapisów związanych z finansowaniem świadczeń opieki zdrowotnej uczestników badań klinicznych i niechęć ta znalazła swój wyraz już na etapie konsultacji publicznych. **Poprzedni artykuł 37k Prawa Farmaceutycznego doczekał się co prawda odświeżenia pod postacią rozszerzonego Rozdziału 9 ustawy ale w obliczu trwających od lat rozbieżności interpretacyjnych paraliżujących negocjacje w szpitalach publicznych, trudno mówić o wyczerpującym podejściu do sprawy.** O ile niejasne na pierwszy rzut oka usunięcie komparatorów z wachlarza środków dostarczanych bezpłatnie nie niesie ze sobą konsekwencji, bowiem produkty porównawcze zawierają się w definicji produktów leczniczych rozporządzenia, o tyle zamiana „powikłań zdrowotnych” na dobrze zdefiniowane działania niepożądane leku i zdarzenia niepożądane będące następstwem procedur wykonywanych wyłącznie na potrzeby badania klinicznego są już modyfikacjami od dawna potrebnymi. Pewną sprzeczność interpretacyjną udało się wyeliminować zobowiązując sponsora do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej wykonanych **wyłącznie** w celu zakwalifikowania pacjenta do udziału w badaniu klinicznym, chociaż zmiana ta w obliczu znanego szpitalom schematu interpretacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia może się w istocie okazać mieczem obosiecznym, utrudniając de facto negocjacje nowych umów o przeprowadzenie badania klinicznego.

BYŁO Ustawa prawo farmaceutyczne	JEST Ustawa o badaniach klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi
<p>Art. 37k. [Finansowanie badań klinicznych]</p> <p>1. Sponsor finansuje świadczenia opieki zdrowotnej związane z badaniem klinicznym i objęte protokołem badania klinicznego, które nie mieszczą się w zakresie świadczeń gwarantowanych, o których mowa w ustawie z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w szczególności dostarcza bezpłatnie uczestnikom badania klinicznego badane produkty lecznicze, komparatory oraz urządzenia stosowane do ich podawania.</p> <p>1a. Świadczenia opieki zdrowotnej:</p> <p>1) niezbędne do usunięcia skutków pojawiających się powikłań zdrowotnych wynikających z zastosowania badanego produktu leczniczego,</p> <p>2) których konieczność udzielenia wyniknie z zastosowania badanego produktu leczniczego,</p> <p>3) niezbędne do zakwalifikowania pacjenta do udziału w badaniu klinicznym</p>	<p>Rozdział 9</p> <p>Zasady finansowania świadczeń opieki zdrowotnej związanych z badaniem klinicznym</p> <p>Art. 59.</p> <p>1. Sponsor finansuje świadczenia opieki zdrowotnej związane z badaniem klinicznym i objęte protokołem badania klinicznego, które nie mieszczą się w zakresie świadczeń gwarantowanych, o których mowa w przepisach wydanych na podstawie art. 31d ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.1)), w szczególności dostarcza bezpłatnie uczestnikom badania klinicznego badane produkty lecznicze oraz urządzenia stosowane do ich podawania.</p> <p>2. Świadczenia opieki zdrowotnej:</p> <p>1) niezbędne do usunięcia skutków pojawiających się działań niepożądanych badanego produktu leczniczego lub zdarzeń niepożądanych w rozumieniu art. 2 ust. 2 pkt 32 rozporządzenia 536/2014 będących następstwem przeprowadzenia procedur wykonanych wyłącznie na potrzeby badania klinicznego,</p> <p>2) których konieczność udzielenia będzie związana z zastosowaniem badanego produktu leczniczego,</p> <p>3) wykonane wyłącznie w celu zakwalifikowania pacjenta do udziału w badaniu klinicznym</p>



- sponsor finansuje również, jeżeli świadczenia te są świadczeniami gwarantowanymi w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

– sponsor finansuje także, w przypadku gdy są one świadczeniami gwarantowanymi, o których mowa w przepisach wydanych na podstawie art. 31d ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Ostatnia prosta legislacyjna poskutkowała również usunięciem z projektu zapisów regulujących zasady stosowania procedury indywidualnego wczesnego dostępu w ramach trybu *compassionate use*, chociaż w tym przypadku widoczne są jaskółki nadziei; powołane zespoły eksperckie mają za zadanie doprecyzowanie zaproponowanych w tym zakresie rozwiązań i pozostaje nam wierzyć w wolę prawodawcy do rychłej rewizji tej materii.

Nowe mechanizmy uzyskiwania pozwolenia – przecieranie szlaków

Wdrożenie nowego trybu uzyskiwania pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego było ogromnym wyzwaniem dla każdego ze szczebli korporacyjnego start-upu; niezależnie od wielkości i strukturalnego stopnia skomplikowania firmy. **W wielu firmach zredefiniowane zostały role na szczeblach lokalnych i globalnych, zaś pierwsze złożenia w nowym trybie były poligonem doświadczalnym**, na którym z podniesioną przyłbicą, ramię w ramię nauki pobierały wszystkie zaangażowane strony – włącznie z krajowym regulatorem.

Jednym z największych wyzwań w trakcie prac nad ustawą było **przemodelowanie systemu oceny etycznej**. Porządek dotychczas obowiązujący trudno było określić optymalnym. Niemal 60 lokalnych komisji bioetycznych charakteryzujących się różnymi wewnętrznymi regulaminami wraz z wpisującą się w ten swoisty folklor nieregularnością spotkań i zdumiewająco zróżnicowanym podejściem do zasad wzajemnej komunikacji powodowało, że w nierzadkich przypadkach, wybór Badacza pełniącego funkcję Koordynatora krajowego przeistaczał się w wybór najsprawniej funkcjonującej komisji bioetycznej. Ze względu na powagę materii trudno pozytywnie ocenić tak utrwalone scenariusze, ale to nie one były głównym motywatorem głębokich zmian. Dotychczasowa zdecentralizowana forma byłaby bardzo ryzykowna biorąc pod uwagę reżim nakładany przez rozporządzenie; zarówno w kwestii sprawności terminowej (realne ryzyko „zgody domniemanej”), jak i kompetencyjnej (w tym językowej). Idea Naczelnej Komisji Bioetycznej była zatem wiodącą już od początku prac nad ustawą. Kwestią do ustalenia był natomiast tryb jej powołania oraz ewentualna autonomia niezależnych zespołów eksperckich/składów orzekających. Ostatecznie Naczelna Komisja Bioetyczna powołana zostanie przy Agencji Badań Medycznych, chociaż pełnię operacyjną zyska ona nieco później, niż przewiduje *vacatio legis* całej ustawy. Prawodawca daje sobie możliwość korzystania z „furtki bezpieczeństwa” uchwalonej



w sierpniu ubiegłego roku w formie ustawy o zmianie ustawy o zawodach pielęgniarki i położnej oraz niektórych innych ustaw. Nowelizacja ta daje ministrowi właściwemu do spraw zdrowia możliwość wyznaczenia komisji bioetycznej właściwej do sporządzenia oceny wniosków składanych w trybie rozporządzenia 536/2014. Na utrwalenie funkcjonowania operacyjnego Naczelnej Komisji Bioetycznej przyjdzie nam zatem poczekać – co rozumiałe – ale nie powinno być to w żaden sposób odczuwalne z perspektywy podmiotów dokonujących submisji wniosku o wydanie zgody na prowadzenie badania. Wniosek ten wydają się potwierdzać doświadczenia submisyjne ostatnich kilku miesięcy.

Techniczne choroby wieku dziecięcego nowego trybu złożzeń były więcej niż pewne. Poważnym problemem okazał się brak możliwości rejestracji w systemie OMS instytucji, które nie znajdują się w rejestrze przedsiębiorców Krajowego Rejestru Sądowego – czego następstwem był całkowity brak możliwości zgłaszania jednoosobowych działalności. Aktualnie jest możliwość uzupełniania danych ośrodków na etapie wniosku w CTIS, bez synchronizacji z OMS, ale znane są przypadki ośrodków, które słysząc o problemach rejestrowały spółki prawa handlowego generując koszty, których można było uniknąć.

Natura procesu uzyskiwania pozwolenia na badanie może nieco zmienić modus operandi zespołów zajmujących się złożeniami. Zdecydowanie preferencyjny trybem jest teraz złożenie wszystkich ośrodków w jednej turze. O ile dotychczas „wtórne” zgłoszenia nowych ośrodków nie wpływały w sposób istotny na czas operacyjny, zgłaszanie zmian istotnych możliwe staje się dopiero w momencie całkowitego zakończenia wcześniejszej oceny przed złożeniem kolejnego wniosku.

Zespoły lokalne zwracają uwagę na istotne ograniczenia dostępowe, które w przypadku zaplanowanych lub niezaplanowanych nieobecności mogą w sposób poważny zachwiać ramami czasowymi przewidzianymi na ustosunkowanie się do komentarzy regulatora. Problemy tego rodzaju bywają pokłosiem dowolności organizacyjnej nadzoru nad złożeniem, ale są świetnym przykładem złożoności procesu. Niewielkim wyzwaniem może być również kwestia korporacyjnego uregulowania wpłat składek na Fundusz Kompensacyjny. O ile poprawka senacka w sposób zasadny dookreśliła tryb ustalania w walucie polskiej kwot wyrażonych w euro, tak techniczny aspekt dokonania i przedłożenia dowodu płatności jest elementem, z którym dopiero przyjdzie się zmierzyć.

Mimo szalonego rajdu w zupełnie nowym środowisku na przestrzeni ostatniego półrocza, wciąż stoimy przed szeregiem nowych wyzwań. Na zadawane pytania często odpowiadać sobie muszą sami... pytający. Nowe regulacje wydają się być idealnym odzwierciedleniem żartu, w którym na pytanie „jak jest?” odpowiadamy dziarsko jednym słowem „dobrze!”, a dwoma – „nie dobrze!”. **Pracy w nowych realiach uczymy się wszyscy, ale prócz biernej reakcji wiele przed nami również w zakresie kreacji.** W

parlamentarnych kuluarach dało się usłyszeć cichą obietnicę rychłego zajęcia się kwestiami, które nie doczekały się pożądaných zmian; z pewnością nie pozwolimy o nich zapomnieć.